

FACULTE MIXTE

DE

MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

68

LES GREFFES SOUS-CUTANÉES DE COMPRIMÉS HORMONAUX

(Méthode de Deanesly-Parkes)

ETUDE CRITIQUE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le Juillet 1940

PAR

Alfredo TOLA

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Février 1913, à Lima (Pérou)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. les Professeurs :

DOYEN LUCIEN CORNIL, *Président*

F. MERCIER

J. COTTE

P. MOIROUD

Assesseurs

MARSEILLE

IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »

19^e, Cours du Vieux-Port, 19^e

1940

LES GREFFES SOUS-CUTANÉES DE COMPRIMÉS HORMONAUX

(METHODE DE DEANESLY-PARKES)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548219_0088

LES GREFFES SOUS-CUTANÉES DE COMPRIMÉS HORMONAUX

(Méthode de Deanesly-Parkes)

ETUDE CRITIQUE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le Juillet 1940

PAR

Alfredo TOLA

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Février 1913, à Lima (Pérou)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. les Professeurs :	{	
		DOYEN LUCIEN CORNIL, <i>Président</i>		
		F. MERCIER		
		J. COTTE		
		P. MOIROUD		<i>Assesseurs</i>

MARSEILLE
IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19, Cours du Vieux-Port, 19°

—
1940

PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIF DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL

Assesseur : A. CHEVALLIER

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{me} GEORGE

Professeurs

Anatomie	MM. CORSY
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale ..	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	OLMER
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	AUBARET
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie interne	MONGES
Pharmacodynamie et Matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	COTTE
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	GAUJOUX
Stomatologie (Professeur sans chaire)	BELTRAMI
Physiologie (Professeur sans chaire)	MALMEJAC

Chargé de Cours

Clinique dermatologique	M. VIGNE
-------------------------------	----------

Agrégés en exercice

MM. J. PIERI, JAYLE, MOIROUD, CARCASSONNE, BERTHIER, POINSO
DUBOULOZ, SAUTET, BALANSARD, BRAHIC, FIGARELLA, SALMON, PAILLAS
ARNOUX, DELPHAUT, IMBERT, AUDIER, CHOSSON, DOR, RECORDIER

Agrégé libre

M. QUINTARET

Chargé des fonctions d'agrégé

Chimie médicale	M. DERRIEN
-----------------------	------------

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique	MM. SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Médecine du travail	PERIOT
Médecine opératoire	DOR
Obstétrique	CHOSSON
Pharmacodynamie aux Pharmaciens	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Toxicologie	GUILLLOT
Pathologie externe	MOIROUD
Clinique Gynécologique	FIGARELLA
Clinique Chirurgicale infantile	CARCASSONNE



A MON PERE ET A MA MERE

En hommage de piété filiale.

A MON FRERE ET MES SŒURS

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE DOYEN LUCIEN CORNIL

Professeur d'Anatomie Pathologique

et de Médecine Expérimentale

Directeur du Centre Anti-Cancéreux

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous confier le sujet
de notre travail inaugural.*

*En témoignage de profond respect et
de gratitude pour la bienveillance avec
laquelle il nous a accueilli à Marseille.*

A MON JURY DE THESE

Hommage très respectueux.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR P.-A. CARRIÉ

Médecin de l'Hôpital Tenon

Officier de la Légion d'Honneur

Avec l'expression de mon attachement respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUVIERE

Professeur d'Anatomie à la Faculté de Paris

Qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire.

Témoignage de reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

STAGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR GUIMBELLOT

MONSIEUR LE DOCTEUR KINDBERG

MONSIEUR LE DOCTEUR LEVANT

MONSIEUR LE DOCTEUR CARRIE

MONSIEUR LE DOCTEUR SEZARY

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUELIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

MONSIEUR LE DOCTEUR BERGERET

A MONSIEUR LE DOCTEUR PERRAULT

A MONSIEUR LE DOCTEUR TURIAT

A MONSIEUR LE DOCTEUR PERIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR SCHACHTER

Assistant à la Faculté de Marseille

*Qu'il trouve ici l'expression de mes
vifs remerciements pour l'aide amicale
qu'il m'a apportée au cours de cette
thèse.*

INTRODUCTION

Le problème de l'incorporation et de l'absorption par l'organisme de médicaments que nous introduisons dans le but d'influencer des fonctions ou de modifier favorablement des altérations matérielles, offre encore, malgré les progrès réalisés, des lacunes que le biologiste ne sous-estime pas.

Si, en effet, l'introduction des injections parentérales et intra-veineuses, constitue une acquisition de tout premier ordre dans l'art de guérir, c'est que supérieures en efficacité à la voie orale ou rectale, elles réalisent avec un maximum de célérité le contact avec le milieu intérieur, avec les éléments cellulaires.

Plus encore. Grâce à ces techniques qui épargnent les pertes dues aux multiples passages à travers les filtres et les barrages épithélio-glandulaires, un important progrès économique a été rendu possible.

Mais ce double avantage de temps et d'épargne présente, dans certaines circonstances tout au moins, de sérieux revers.

Il est en effet superflu de rappeler que si l'incorporation parentérale et intra-veineuse nous est le plus souvent extrêmement utile et parfois même impérieusement sollicitée, l'inondation rapide de l'économie par certains médicaments est d'une durée relativement courte, sinon éphémère.

Est-il besoin de souligner que l'exemple de l'hormonothérapie est le plus frappant à ce sujet.

L'élimination plus ou moins précipitée du surplus normal que les éléments sont capables de métaboliser, ne témoigne-t-il pas de l'imperfection de cette méthode, elle aussi peu économique, nous obligeant de pratiquer de longues séries de piqûres.

Or, c'est précisément pour remédier à ces inconvénients que déjà, depuis quelques années, on s'est demandé si en ayant recours, cette fois-ci, à des moyens permettant une absorption non plus

accélérée, mais au contraire ralentie et partant plus soutenue, l'efficacité thérapeutique ne serait pas plus accrue.

En fait, les progrès techniques dans la fabrication de produits servant à l'hormonothérapie, ont montré (Parkes) que la durée de l'effet d'une préparation endocrine est presque toujours inversement proportionnelle à sa solubilité dans les humeurs de l'organisme. L'administration par voie parentérale d'œstrone ou d'œstradiol, sous forme de mono-benzoate, pour ne prendre que cet exemple, est nettement préférable, son efficacité étant plus durable du fait de sa plus grande lenteur d'absorption du lieu d'injection.

PRINCIPE DE LA METHODE DE DEANESLY-PARKES

A la lumière de ces faits établis expérimentalement, l'innovation apportée récemment par R. Deanesly et A. Parkes (1937), qui constitue l'argument de notre travail présent, et qui utilise dans les traitements hormonaux, non plus les anciennes voies, mais tout simplement l'implantation sous-cutanée (la région abdominale étant la plus recommandable) de substances hormonales, sous forme de cristaux purifiés ou de comprimés, nous apparaît, malgré sa réelle originalité, comme une conséquence logique, un aboutissement naturel des efforts tendant à augmenter l'efficacité de notre hormonothérapie.

C'est, en effet, en 1937, que pour la première fois, Deanesly et Parkes relatèrent avoir observé que l'implantation sous-cutanée d'un comprimé d'œstrone ou de testostérone plus ou moins pur, manifestait et conservait son efficacité physiologique largement au-delà des délais qu'on aurait pu prévoir. Ainsi, un comprimé de 6 mg de testostérone, implanté à un rat castré depuis 10 jours, témoignait de son efficacité durant une période de 130 jours environ. Avec des comprimés d'œstrone, le résultat fut aussi décisif. En effet, l'implantation intra-musculaire d'un cristal d'œstrone pure, contenant 2 à 3 mmg d'hormone, fut suffisante pour féminiser en deux à trois mois, le plumage des coqs en expérience.

L'intérêt de ces résultats, vu la dose relativement petite qui fut utilisée, se passe de tout commentaire.

Comme nous le verrons plus loin, les résultats encourageants des premières expériences de Deanesly et Parkes, qui n'ont utilisé que les comprimés d'œstrone et de testostérone, incitèrent à la préparation de comprimés similaires à base de desoxy-corticostérone ou d'insuline-protamine-zinc.

Mais avant de passer à l'étude des réalisations expérimentales et cliniques, résumons en ses traits essentiels la technique de la nouvelle méthode de Deanesly et Parkes.

C'est cette question qui forme l'objet du prochain chapitre.

TECHNIQUE : PREPARATION ET IMPLANTATION DES COMPRIMES HORMONAUX

Au début, Deanesly et Parkes, ainsi que plus tard C.-G. Hartmann et L. Geschickter, ont eu recours à des cristaux d'œstrone ou de testostérone. En modifiant cette technique, Brock et Druckrey (1938), ont cru à la supériorité de sacs de collodion, contenant l'hormone sous une forme soluble, enfouis dans la cavité abdominale.

Mais bientôt l'emploi des hormones sous forme de comprimés ou de tablettes (les anglo-américains emploient le terme « pellets ») s'est montré plus efficace et pratiquement plus maniable.

Pour les préparer, plusieurs dispositifs très simples et se basant sur le même principe, se sont montrés utilisables.

Le plus communément employé est fait de deux rondelles solides d'acier, que trois vis permettent de maintenir l'une sur l'autre. La rondelle supérieure présente une dépression circulaire concentrique, au milieu de laquelle se trouvent une série de trous, dont chacun mesure 0,5 cm. de profondeur et 0,13 cm. de diamètre.

Le matériel hormonal, finement pulvérisé et bien enfoncé, grâce à une petite spatule, est comprimé avec un piston adéquat jusqu'à ce que chacun des trous soit complètement rempli.

Pour augmenter la solidité de la tablette, la compression finale nécessite quelques coups secs de marteau, portés sur le piston à la surface comble du trou. Il ne reste ensuite qu'à séparer les rondelles et à expulser à l'aide du piston, le comprimé, qui se présente comme un petit cylindre.

La grandeur ainsi que la quantité d'hormone contenue dans les tablettes ainsi obtenues, est, on le devine, très variable, car dépendant de l'ampleur du moulage utilisé. C'est ainsi que les auteurs utilisent aussi bien de petits comprimés d'environ 6 mg

d'hormone, que de plus grands oscillant entre 60 et 200 mg, et ayant une longueur de 6 à 7 mm. ce qui représente une surface de 107 à 108 mm² (G.-W. Thorn, L.-L. Engel et Eisenberg).

Précisons encore qu'un bon comprimé hormonique ne doit pas être friable et que sa surface, légèrement luisante, constitue une véritable garantie de la lenteur d'absorption, condition essentielle, semble-t-il, du succès recherché par cette méthode.

Quant à l'implantation ou la « greffe » du comprimé, sa technique est des plus simples. Après anesthésie locale au chlorure d'éthyle, une incision sous-cutanée (dans la région abdominale de préférence) poussée jusqu'à une profondeur d'un cm. suffit, après avoir écarté les lèvres de la plaie, pour y placer le comprimé et refermer ensuite la brèche, avec quelques points au catgut.

Certains auteurs, Vest et Howard surtout, se servent d'un bistouri écarteur construit à cet effet, qui permet d'un seul geste d'effectuer la petite intervention chirurgicale.

A.-A. Loeser (1940), estime qu'il y a tout intérêt de nicher la tablette hormonale assez profondément dans le tissu sous-cutané, afin de prévenir l'expulsion toujours possible de ce véritable corps étranger.

Quelle que soit, par ailleurs, la méthode choisie, le comprimé est bien toléré, la réaction tissulaire ne consistant qu'en une fibrose plus ou moins notable, alors que la peau elle-même reste indemne, si l'on prend les précautions d'asepsie habituelles.

DEVENIR DU « TRANSPLANT » HORMONAL

Une fois implanté, le comprimé cède, très lentement, probablement en raison directe de l'importance de la vascularisation qu'il contracte avec les tissus de l'hôte et par un véritable phénomène de fonte progressive, son réservoir hormonal.

Les nombreuses recherches faites à cet effet montrent que le taux de l'absorption de ces comprimés varie non seulement d'un cas à l'autre, mais aussi avec l'hormone utilisée.

Ainsi, Deanesly et Parkes, implantant à des cobayes mâles des comprimés d'œstrone pesant respectivement 8, 11, 16, 8 et 8 mg, ont constaté 152 à 171 jours plus tard, lors d'une exploration, que les comprimés pesaient 5, 7, 12, 4 et demi et 5 mg.

En tenant compte du rythme de cette absorption, Bishop (1938) estime l'absorption quotidienne d'un comprimé d'œstrone à 0,4 ou 0,5 mg, c'est-à-dire 4000 à 5000 unités internationales.

Les comprimés de progestérone sont, de règle, plus rapidement absorbés que ceux d'œstrone, d'œstradiol, de stilbœstrol ou de propionate de testostérone. H. -H. Warwick et A. -S. Parkes (1940) estiment que l'absorption mensuelle de ces derniers comprimés réduit leur poids de 15 à 27 % en moyenne.

Pour la testostérone, A. -A. Loeser note qu'après 101 jours, un comprimé pesant au moment de l'implantation 948 mg, a perdu 376 mg, et qu'un autre de 386 mg fut réduit, dans le même délai, de 368 mg. En dépit de la diversité apparente des faits, le taux d'absorption quotidienne de cette hormone oscille dans les deux cas entre 3,65 et 3,75 mg.

Expérimentant avec des comprimés de désoxycorticostérone, G. -W. Thorn, L. -L. Engel et Eiseberg (1939), constatèrent qu'après 110 jours d'implantation, une pareille tablette pesant au début 105 mg, perd 30,8 mg (poids final : 74,20 mg) et qu'une autre de 75 mg, perd, dans la même période, 31 mg (poids final : 43,00 mg), ce qui représente une absorption quotidienne d'environ 0,28 à 0,30 mg d'hormone.

En somme, un fait essentiel souligne l'avantage de cette nouvelle méthode : c'est qu'elle permet que l'organisme soit en quelque sorte soumis à une imbibition hormonale lente et d'égale valeur, répartie sur une période de temps incomparablement plus étendue, que celle obtenue par les injections parentérales ou intra-veineuses.

Il est difficile d'affirmer avec une précision suffisante si le comprimé hormonal de Deanesly et Parkes exerce une influence réellement supérieure aux véritables greffes de glandes endocrines. Si l'on se rappelle, en effet, des résultats fréquemment favorables et parfois éclatants, qu'entre les mains de Straube, Kylin, Von Bergmann, Waldorp et autres, a donné la greffe sous-cutanée de plusieurs fragments d'antéhypophyse de veau ou de bœuf, dans le traitement du syndrome de Simmonds, ainsi que dans certaines formes frustes de maigreur pubertaire tardive (E. Kylin), la comparaison paraît nettement en faveur de cette dernière méthode.

En son avantage plaident non seulement le succès, mais aussi (les contrôles histologiques de Kylin et de Berblinger, l'ont bien démontré) la vitalité fonctionnelle de cette greffe, qui se comporte comme une véritable glande endocrine locale. Enfin, la complexité même des principes sécrétés par le tissu « vivant » assure un contrôle hormonal, biologiquement à peine estimable.

Pourtant, la méthode des greffes de glande endocrine, malgré ses qualités indéniables, n'est applicable, actuellement du moins, et avec un certain succès, que dans le domaine restreint des maigreurs hypophysaires. De même, sa technique est infiniment plus délicate que celle de l'implantation des comprimés de Deanesly et Parkes. Elle nécessite non seulement un matériel très frais, obtenu au cours des premières 60 minutes qui suivent le sacrifice de l'animal, mais également et surtout, l'exécution pendant ce même délai, du transport aseptique ainsi que du greffage de fragments privés de leur capsule conjonctive, inutile et nuisible au succès recherché.

Or, ces conditions ne peuvent pas être réalisées avec la facilité ou la rapidité qu'offre l'implantation des comprimés d'hormones pures, toujours prêts à notre disposition. Enfin, ainsi que nous le verrons plus loin, le champ d'application de cette dernière méthode, en dépit d'une expérience relativement jeune, semble dépasser de beaucoup celui qu'au premier regard on aurait pu supposer.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU « TRANSPLANT » HORMONAL

Afin d'éviter des redites, nous préférons analyser successivement les effets obtenus avec des comprimés d'hormone gonadique, en premier lieu, pour envisager, dans la suite, les autres hormones. Chronologiquement, cette façon de diviser le matériel suit l'évolution réelle des connaissances concernant la méthode inaugurée par Deanesly et Parkes.

Rappelons l'expérience *princeps* de ces auteurs, qui, implantant à un coq un cristal d'œstrone d'environ 3 mg, ont obtenu après 21 jours, une féminisation du plumage. En commentant cet effet les auteurs remarquent que la qualité du résultat dépasse nettement celle qu'il est courant d'observer lors de l'utilisation des solutions hormonales les plus efficaces.

Les mêmes auteurs implantant des comprimés d'œstrone oscillant entre 8 et 16 mg, à des cobayes mâles impubères, ont constaté 152 à 171 jours plus tard, ensemble avec la « survie » de plus de la moitié du matériel hormonal, une atrophie des testicules et des vésicules séminales, alors que les glandes mammaires étaient nettement hypertrophiques.

Récemment, R. Deanesly (1939) a précisé, entre autres, que la survie des comprimés destrogéniques peut aller jusqu'à 2 ans, l'œstradiol étant deux fois plus rapidement absorbé que l'œstrone. Quant aux effets physiologiques et physio-pathologiques éloignés, cet auteur constata, chez trois rats ayant subi une implantation de comprimés d'œstradiol pendant 270 jours, l'apparition de grandes tumeurs hypophysaires, pesant respectivement 236 et 336 mg.

En règle générale, l'animal soumis à l'implantation de comprimés œstrogéniques présente une inhibition de certaines de ces fonctions pituitaires ; son développement somatique est retardé, il devient stérile, ses organes génitaux fondamentaux ou accessoires subissant des altérations nettement régressives.

Ces résultats (tout en variant le matériel d'expérimentation et l'objectif recherché) furent confirmés par Phybus et Miller

(*Nature*, 1938, p. 872), par Towmblly (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1939, p. 430) et par Lipschutz et Vargas (*The Lancet*, 1939, p. 1313), qui « greffant » des comprimés d'œstrone à des souris de lignée cancéreuse, ont noté un développement nettement plus accéléré de tumeurs, que celui qu'on obtient en administrant par voie parentérale ou intra-veineuse, des solutions huileuses des mêmes hormones.

Quant à la progestérone, qui est plus rapidement absorbée que l'œstrone, une tablette de 2,8 mg, implantée à une rate impubère, suffit pour déclencher en 5 jours des images typiques de prolifération pré-gestative de la muqueuse utérine (Deanesly et Parkes).

Enfin, l'expérimentation avec les comprimés de testostérone (propionate), a montré que l'implantation d'un semblable corps pesant 29 mg, à un cobaye mâle, détermine après sept semaines, une atrophie testiculaire, alors que la résorption avait réduit son poids de 18 mg, seulement.

Confirmant l'efficacité des tablettes de testostérone, C.-G. Hartmann, a pu arrêter, chez 6 singes, l'écoulement sanguin qui suit toujours la castration, grâce à l'implantation d'un seul comprimé par animal.

Tout récemment encore, Vest, Drew et Langworthy (1940) ont souligné la supériorité incontestable des comprimés de testostérone, dont l'effet sur le tractus génital du singe (macaque), dépasse de beaucoup celui des injections de la même substance par voie parentérale.

De même, T.-R. Forbes (1940), expérimentant sur plusieurs lézards (*Sceloporus* adultes mâles), qui reçurent des comprimés de testostérone cristallisée, pesant entre 3,5 et 7,0 mg, constata une hypertrophie incontestable de l'épididyme et des canaux déférents. La spermatogénèse fut simultanément accélérée.

En ce qui concerne l'expérimentation avec les comprimés de cortico-surrénale, implantés à l'animal, elle fut entreprise pour la première fois par Ingle et Mason, qui ont réussi à prolonger la vie de leurs rats, surrénalectomisés préalablement.

Cependant, c'est grâce aux recherches de G.-W. Thorn et de ses collaborateurs (1939), qui se servaient de tablettes de desoxycorticostérone, que furent apportés de précieux détails d'une valeur doctrinaire et pragmatique, à la fois.

Après avoir pratiqué la surrénalectomie bilatérale à trois chiens adultes, ces auteurs leur ont implanté dans le tissu sous-cutané, des comprimés de desoxycorticostérone, dont le poids oscille entre 60 et 200 mg.

Soumis à un régime alimentaire normal, comportant également une ration suffisante de sel de cuisine, ces animaux ainsi préparés ont supporté de façon très satisfaisante le manque de leurs surrénales. Leur appétit et leur courbe pondérale n'ont souffert pour ainsi dire point.

Plus encore, l'augmentation de l'excrétion rénale du NaCl, la chute du taux de sel plasmatique et la rétention du K consécutive à la surrénalectomie, furent rapidement maîtrisés et corrigés par l'implantation de ces comprimés.

Des résultats presque aussi éclatants furent obtenus (nous le verrons plus loin) par les mêmes auteurs, lorsqu'ils transportèrent en clinique humaine, le fruit de leur expérience de laboratoire.

Au cours de cette année, J. Mark et G.-R. Biskind (1940), expérimentèrent sur des chiens des comprimés contenant 4 parties d'insuline-zinc pure, pour une partie de protamine, correspondant biologiquement à 43-88 unités internationales. Implantée à des chiens dépancréatisés, une seule de ces tablettes fut suffisante pour produire une hypoglycémie notable (100 mg %), dont la durée oscilla entre 44 et 100 heures environ. Deux tablettes plus grandes, contenant respectivement 251 et 1012 unités internationales, ont, d'autre part, produit en 24 heures, non seulement une hypoglycémie des plus notables, mais aussi un sérieux choc.

Il est intéressant de souligner avec ces auteurs que la durée de l'effet hypoglycémique est nettement moindre si les comprimés implantés sont fabriqués avec l'insuline-zinc seulement, et si au lieu de conserver la proportion 4-1 sus-mentionnée, on préfère des parties égales d'insuline et de protamine.

Utilisant des comprimés d'insuline, A.-S. Parkes et F.-G. Young (1939) ont montré expérimentalement chez le lapin, que leur action hypoglycémiant n'est que très faiblement plus durable que celle des injections parentérales habituelles. « Chez le lapin, l'effet hypoglycémiant de comprimés implantés contenant approximativement 100 unités est à peine plus prolongé que celui d'une injection sous-cutanée de 100 unités », disent, en effet, ces

auteurs. Cet effet est d'une intensité égale si le comprimé est préalablement stérilisé par la chaleur. Quant à leur vitesse d'absorption, les mêmes auteurs soulignent qu'en 24 heures, ces comprimés contenant de l'insuline-zinc, sont pratiquement fondus.

Notons que seules ces recherches expérimentales ne sont pas encore transportées en clinique humaine. La seule explication nous paraît résider dans l'éclosion de réactions œdémateuses des téguments, au lieu même de l'implantation de ces comprimés.

APPLICATIONS CLINIQUES

Indications et résultats

Les résultats heureux et presque univoques des essais expérimentaux ne pouvaient pas ne pas être vérifiés (cela avec le maximum de célérité) en clinique humaine.

Et de fait, ce deuxième pas fut réalisé presque simultanément avec les acquisitions expérimentales.

Le premier essai clinique est dû à P.-M. Bishop (1938), qui implantant un comprimé contenant 14 mg d'œstrone, put, chez une femme castrée chirurgicalement, combattre de façon efficace, et pendant un mois, les multiples troubles neuro-végétatifs d'allure ménopausique.

Implantant des comprimés d'alfa-œstradiol de 4 à 7 mg chacun, Salmon, Walter et Geist (1939), ont obtenu chez 10 femmes en ménopause des écoulements sanguins vaginaux, que les frottis ont pu caractériser comme étant de véritables menstruations. A noter que l'effet de ces comprimés dura en moyenne 98 jours, alors que l'introduction parentérale des mêmes préparations, donne des effets qui ne subsistent jamais au-delà de 7 à 14 jours. Il est inutile d'ajouter, qu'ensemble avec ces manifestations locales, l'état général des femmes ainsi traitées fut nettement amélioré confirmant, de ce fait, les constatations de Bishop.

Ces résultats excellents furent confirmés par Udall, Geist et Walter, sur une nouvelle série de 7 femmes en ménopause, chacune ayant reçu des tablettes d'alfa-œstradiol ou d'alfa-œstradiol-benzoate, contenant en moyenne 25 à 50 mg d'hormone.

Beaucoup plus étendue est l'expérience clinique de A.-A. Loeser (1940), qui a transplanté des comprimés d'œstrone ou de testostérone à 12 femmes ayant présenté des troubles de la sphère sexuelle (gonades et glande mammaire).

Ainsi, chez une jeune femme stérile, avec des organes génitaux relativement infantiles et soumise sans résultat à des injections de

folliculine totalisant 1.000.000 unités, l'implantation de 5 comprimés d'œstradiol (en total 75 mg), après avoir déterminé des règles régulières, permit, trois mois après l'implantation hormonale, une grossesse normale, contrôlée par un test de Ascheim-Zondeck positif.

L'implantation de comprimés de testostérone permit au même auteur d'arrêter de façon nette des hémorragies liées à la fibromatose utérine et d'amener la disparition totale des douleurs mammaires précédant chez certaines femmes l'écoulement menstruel (congestion mammaire périodique, « painful breast » des auteurs de langue anglaise), ou accompagnant la mastose nodulaire de Reclus.

Pour obtenir ces résultats A.-A. Loeser a implanté des comprimés de testostérone totalisant des valeurs comprises entre 600 et 950 mg d'hormone.

Une nouvelle série de recherches cliniques concernant le traitement de la cryptorchidie infantile avec ou sans hypogonadisme associé, a donné, grâce à l'implantation chez 13 garçonnets de comprimés de testostérone, des résultats que S.-A. Vest et J.-E. Howard considèrent (sans en donner pour le moment les détails) comme nettement supérieurs aux méthodes antérieurement en vogue.

Enfin, transportant en clinique leurs résultats heureux observés à la suite de l'implantation de comprimés de desoxycortico-stérone à des chiens surrénalectomisés, G.-W. Thorn, Howard, Emerson et Firor ont observé chez six malades atteints d'un syndrome d'Addison typique, des résultats extrêmement favorables.

Il s'agissait de malades qui, après l'implantation des comprimés à base de Percorten, dont le poids oscilla entre 50 et 150 mg, ont présenté cliniquement une amélioration manifeste de leur état général ainsi que des perturbations métaboliques. Absorbées à la dose moyenne de 0,28 à 0,30 mg par jour, ces tablettes ont permis aux malades un meilleur appétit, une augmentation pondérale, une correction très sensible de leur hypotension artérielle et une sensation de bien-être, totalement absent avant le traitement.

Quant aux perturbations métaboliques, les auteurs notent une balance positive pour le Na Cl, une augmentation de concen-

tration en ions sels du plasma sanguin, une augmentation de l'excrétion du K, toutes parallèles à une augmentation pondérale et tensionnelle.

En commentant leurs résultats cliniques, les auteurs soulignent non seulement la netteté et la rapidité relative du succès clinique, mais aussi la supériorité de la nouvelle méthode, qui en plus, épargne les multiples piqûres quotidiennes d'hormone cortico-surrénale, toujours péniblement supportées par ces malades. « Pellet implants of crystalline hormone, disent ces auteurs, en guise de conclusion, appear to be the most efficacious and economical method for administering adrenal cortical hormone ».

Récemment, R.-C. Moehlig (1940) a relaté l'observation d'un Addison typique traité par l'implantation d'un extrait cortical synthétique (600 mg). Pendant un laps de temps de cinq mois, ce malade a pu renoncer à tout autre traitement. L'effet clinique consécutif à la greffe hormonale fut éclatant.

L'expérience clinique est, certes, trop peu étendue pour permettre de fixer dès maintenant les indications définitives et les plus adéquates, de la nouvelle méthode d'implantation de comprimés hormonaux. Mais en considérant les acquisitions actuelles, on peut, semble-t-il, avancer que, en opposition avec les syndromes ou perturbations endocriniennes, nécessitant donc, comme dans le cas d'hémorragies fonctionnelles utérines, de menace d'hypoglycémie diabétique, de douleurs dysménorrhéiques, une thérapeutique « rapide » grâce aux injections parentérales d'hormones, la méthode de Deanesly et Parkes, est à conseiller dans le traitement des troubles endocriniens d'allure chronique et plutôt torpide.

C'est ainsi que plusieurs auteurs (Hartman, Loeser, Vest et Howard, Bishop, Salmon, Thorn et ses collaborateurs), estiment que le champ le plus prometteur de la méthode des implantations de tablettes d'hormone plus ou moins purifiés, est celui de la castration et de la ménopause, celui des mastoses (du type de la congestion ou fluxion mammaire périodique et de la maladie de Reclus), celui de la stérilité avec ou sans infantilisme génital, celui de la cryptorchidie des jeunes garçons et enfin, nous venons de le voir, du syndrome d'Addison. Peut-être, certaines formes de diabète d'intensité moyenne, pourront-elles, dans l'avenir, bénéficier de cette même méthode.

CONCLUSIONS

1) La méthode des « greffes » de comprimés ou de tablettes hormonaux, inaugurée par Deanesly et Parkes (en 1937), semble réaliser la meilleure formule technique pour l'administration très économique, car très durable, de l'hormonothérapie.

2) La technique en est des plus simples, ne comportant jamais de risques. Au prix d'une petite intervention, nécessitant seulement une anesthésie locale, il est possible d'implanter, dans le tissu sous-cutané abdominal surtout, des comprimés (ou tablettes) hormonaux, dont l'évolution et le taux de résorption ont pu être rigoureusement établis.

3) Les effets physiologiques de ces transplants sont variables, suivant la substance employée : ainsi, avec les hormones génitales (folliculine et testostérone) et cortico-surrénales les résultats cliniques se sont montrés très satisfaisants. Seuls, les comprimés d'insuline pure ou d'insuline-protamine-zinc, greffés selon la technique de Deanesly-Parkes, se sont montrés à peine supérieurs aux injections parentérales, couramment employées.

4) Les indications cliniques ainsi que la qualité des résultats pratiques obtenus jusqu'en ce moment, définissent de façon assez nette la place qu'avec le temps sera réservée à la nouvelle méthode de Deanesly-Parkes. En effet, il s'agit d'une voie thérapeutique dont le but essentiel est d'influencer les perturbations endocrino-métaboliques, d'une façon plus durable que ne le réalisaient les voies parentérales classiques.

5) Malgré quelques opinions réservées ou des critiques soulevées par certains auteurs (Lippros, Foss, Hamilton et Dorfman), il est, croyons-nous, aussi prématuré de rejeter que de surestimer une méthode qui, avant d'avoir acquis droit d'existence dans notre arsenal thérapeutique, nécessite encore de nombreuses vérifications expérimentales et cliniques.

LU ET APPROUVÉ :
Le Président de Thèse,
LUCIEN CORNIL

VU ET APPROUVÉ :
Le Doyen,
Lucien CORNIL

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Aix, le 2 Juillet 1940
Le Recteur, GAU

BIBLIOGRAPHIE

- BISHOP (P.-M.). — A clinical exp. in œstrin therapy. *Brit. M. J.*, 30 avril 1938, pp. 939-941.
- BROCK et DUREKERY. — *Klin. Wochschr.*, 1938, p. 23.
- CORNIL (L.) et SCHACHTER (M.). — Une nouvelle méthode d'endocrino-thérapie : l'implantation sous-cutanée de comprimés purs d'hormones. *Presse Médicale*, 1940 (sous presse).
- FOSS (G.-L.). — Clinical administration of androgenes. *The Lancet*, 4 mars 1939.
- HARTMAN (C.-G.). — The effect of testosterone on the monkey uterus and the adm. of steroidal hormone in form of Deanesly-Parkes pellets. *Endocrinol.*, vol. 26, 1940, p. 449.
- DEANESLY (R.) et PARKES (A.-S.). — a) Factors influencing the effectiveness of adm. hormones. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 1937, p. 279.
b) Further exp. on the administration of hormones by the sub-cut. implantation of tablets. *The Lancet*, 10 septembre 1938, p. 606.
- DEANESLY (R.). — Depression of hypophyseal activity by the implantation of tablets of œstreone and œsradiol. *The Journal of Endocrinol.*, vol. 1, 1939, pp. 36-48.
- FORBES (T.-R.). — Some results of the implant. of pellets of testosterone and œstrone in adult male lizards. *The Anat. rec.*, vol. 76, 1940, février, p. 22.
- INGLE et MASON. — Sub-cutaneous adm. of cortin compounds in solid form to rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, p. 154.
- LIPPROSS (O.). — Ergebnisse der Behandlung männlicher Keimdrüsenhormones. *Munch. mediz. Woch.*, 28 octobre 1938, pp. 1668-1672.
- LOESER (A.-A.). — Subcutaneous implantation of female and male hormone in tablet form in woman. *Brit. Med. J.*, 23 mars 1940, p. 479.
- MARK (J.) et BISKIND (G.-R.). — The increased duration of insulin action by the use of protamin-zinc-insulin in pellet form. *Endocrinology*, vol. 26, 1940, pp. 444-448.
- MOEHLIG (R.-C.). — Addison's dis. treated by implantation of desoxycorticosterone acetate pellets. *Endocrinol.*, vol. 26, 1940 (sous presse).

- PARKES (A.-S.). — Effective absorption of hormones. *Brit. M. J.*, 19 fév. 1938, p. 371.
- PARKES (A.-S.) et YOUNG. — The influence of the sub-cut. implant. of tablets of solid insulin on the blood sugar level of the rabbit. *The Journal of Endocrinol.*, 1939, p. 108.
- SALMON (U.-J.), WALTER (R.-I.) et GEIST. — Prolonged therapeutic effect of sub-cut. implanted crystals of ovarian hormone in women. *Science*, vol. 90, 1939, pp. 162-163.
- SCHOLLER (W.) et GEHRKE. — Tierphysiol. Versuche ueber die Wirkung mannli. Keimdrusen hormone. *Klin. Woch.*, 14 mai, pp. 694-699.
- THORN (G.-W.), ENGEL (L.-L.) et EISENBERG. — Treatment of adrenal insuff. by means of sub-cut. implants of pellets of desoxycorticosterone acetate. *Bull. of the John Hopk. Hosp.*, vol. 64, 1939, p. 155.
- THORN (G.-W.), PALMER (R.), HOWARD, EMERSON et FIORI. — Treatment of Addison's dis. with pellets of crystalline adrenal cortical hormone. *Ibid*, p. 339, 1939.
- UDALL, GEIST et WALTER. — Inhib. effect of implanted estrogenic hormone crystals upon post menopause and castration hypophysis of woman. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1940, vol. 43, p. 424.
- VEST (S.-A.) et HOWARD (J.-E.). — Clin. exp. with androgens ; a method of implantation of cryst. testosterone. *J. A. M. Ass.*, vol. 113, novembre 1939, p. 1869.
- VEST (S.-A.), DREW (J.-E.) et LANGWORTHY. — Implantation of crystalline testosterone in the monkey. *Endocrinol.*, vol. 26, 1940 (sous presse).
- WARWICK (M.-H.) et PARKES (A.-S.). — Absorption of progesterone and desoxycorticosterone from tablets implanted sub-cutaneously. *The Lancet*, 2 mars 1940, p. 406.
-

Table des Matières

INTRODUCTION	11
PRINCIPE DE LA MÉTHODE DE DEANESLY-PARKES	13
TECHNIQUE : PRÉPARATION ET IMPLANTATION DES COMPRIMÉS HORMONAUX	15
DEVENIR DU « TRANSPLANT » HORMONAL	17
EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU « TRANSPLANT » HORMONAL	19
APPLICATIONS CLINIQUES	23
<i>Indications et résultats</i>	23
CONCLUSIONS	27
BIBLIOGRAPHIE	29

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

